

10 公開特許公報 (A)

昭57-167919

S)Int. Cl.³
A 61 K 31/725識別記号
A C L序内整理番号
6675-4C特許公開 昭和57年(1982)10月16日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 4 頁)

④腹腔内瘻着防止剤

②特 願 昭56-52639

②出 願 昭56(1981)4月7日

特許法第30条第1項適用 昭和56年2月25日
発行「日本外科学会雑誌第81回日本外科学会
総会号日程・抄録」臨時増刊号に発表

⑦発明者 大平博三

横浜市緑区美しが丘5丁目27番1
6号

⑦発明者 根岸通

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内

⑦発明者 田中一郎

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内

⑦発明者 鈴木直文

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内

⑦発明者 德川英雄

川崎市高津区菅生2095聖マリア
ンナ医科大学内

⑦出願人 大平博三

横浜市緑区美しが丘5丁目27番1
6号⑦代理人 弁理士 三枝英二 外2名
最終頁に続く

明細書

発明の名称 腹腔内瘻着防止剤

特許請求の範囲

- ① アルギン酸ナトリウムの水溶液を主剤とする
腹腔内瘻着防止剤。
- ② アルギン酸ナトリウム含有量が約2~8重量
%である特許請求の範囲第1項に記載の薬剤。
- ③ 等量液の形態で用いられる特許請求の範囲第
1項に記載の薬剤。

発明の詳細な説明

本発明は腹腔内瘻着防止剤に関する。

腹腔術に伴う腹膜瘻着は、術後合併症として古くから論議されてきている。即ち腹部術後障害は、一般に腸管瘻着症と称せられ、その症状は腹部牽引感、異和感等の位移痛や腹部膨脹を伴い、高度

になると腸管通過障害、イレクス（腸管塞栓）等を惹起する。かかる腹部術後障害は、外科的に治療効果を期待して手術が行なわれ、既存の刺根がとり除かれた後に惹起されるものであり、今日の自覚らしい医学の發展進歩に拘らず、むしろこれにより年々増加の傾向にあり、外科手術にとつてゆるがせない重大な問題である。

従来より上記瘻着防止の対策として、手術方法や薬剤投与方法が種々試みられているが、未だ満足すべき効果を発し得る方法は全く開発されていない。即ち薬剤投与方法として、腹腔内に瘻着注入使用される物質例えば硫酸銀溶解物質、硫酸銀析出阻止物質、東洋製糖部の接触防止物質（糊状物質、油刷）等の多種多様な薬剤が試験されてきたが之等の有効性は殆んどない。事實銀糊の筋

解乃至至折用止物質は、創面及び腹腔内瘻瘍等の癒着を目的としたながら創面の治癒を行なわしめようとする予盾を含んでおり、創面の被覆骨膜といふのは考慮されておらない。また模様物質は創面を機械的に被覆しようとするものであり、瘻管全体に作用できます、しかも瘻着部の予測は困難をため、小範囲の瘻着制御部分には応用できても、通常惹起される腹膜瘻着の防止には不適である。

また現在有効であるとして用いられている物質としては、ステロイド類、ポリビニルピロリドン(PVP)、コンドロイチン硫酸などが知られているが、之等の瘻着防止効果も尚不安定で且つ不完全である。

本発明者らは、上記現状に鑑み、腹腔内瘻着の防止をより安定して且つ完全に行ない得る新しい

瘻着防止用薬剤を提供することを目的として地・研究を重ねてきた結果、アルギン酸ナトリウムの水溶液が、上記目的に合致する極めて優れた瘻着防止効果を発し得ることを見出した。本発明は、この知見に基づいて完成されたものである。

即ち本発明はアルギン酸ナトリウムの水溶液を主剤とする腹腔内瘻着防止剤に係る。

本発明の有効成分化合物とするアルギン酸ナトリウムは、昆布、かじめ、あらわ等の褐藻類に存在し、D-マヌロース酸とL-グルコン酸とから構成される天然多糖類のナトリウム塩であり、通常上記褐藻類より希アルカリ液で抽出後精製単離される。該アルギン酸ナトリウムは、種々の重合度を有する高分子物質であり、このうち比較的低分子量のものは従来より血漿増量剤として用い

られ、また高分子量のものは物理的止血剤（局所止血剤）として又は内服され消化性潰瘍の止血や治癒にその効果が認められている。しかもこれは抗原性がなく、低毒性で副作用も殆んど見られない。本発明者らはこのアルギン酸ナトリウムの水溶液を開腹手術後の手術部位に直接注入する時には、これが極めて優れた瘻着防止効果を発し得るという全く新しい知見から本発明を完成したものである。

本発明の腹腔内瘻着防止剤は、上記アルギン酸ナトリウム水溶液の形態に調製され用いられる。アルギン酸ナトリウムとしては、公知の各種分子量（重合度）を有するものをいずれも用いふことができる。尚且その重合度は約50～1500であるのが好ましい。また水溶液の濃度は、その重合度

等により若干異なるが、通常約2重量%以上で本発明の効果を発し得る。好ましい濃度としては約2～8重量%とするのがよい。また本発明の剤は、好ましくは体液と等張とされる。この等張化は通常の等張化剤例えば生理食塩水溶液、リンゲル液、ロング液等に用いられる物質又はその等液を用いて行なうことができ、これによつて溶血反応や脱水の増加等のおそれを完全に回避できる。更に本発明の剤は、通常の方法に従つて滅菌処理や製剤化することもできる。

本発明の剤は、これを腹腔内瘻着防止に用いふに當つては、公知のこの瘻着防止剤と同様に、開腹手術後の調節部位に、本発明の剤が該部位全般に均一にきわたるように注入される。その適用量は、開腹部位及びその広さ（面積）に応じて適宜

に決定すればよく、開腹部位全般に発現がいきわたる限り腹腔内ではない。通常の開腹手術の場合好ましくは約30~300ml、より好ましくは50~200mlの範囲とすることができます。

かくして本発明薬剤の施行によれば、手術により腹膜され、穿刺気中に暴露され器械や手術器具等との接触等の刺激による腹腔内瘻着の発生を、常に安定して且つ確実に防止することができる。従つて本発明薬剤は、外科手術をより安全に行なうことを可能とするものであり、その価値は非常に高い。

以下本発明腹腔内瘻着防止剤につき行なわれた試験例を挙げ、本発明を更に詳しく述べる。

試験例 1

クイスター系ラット(200~250g)を用い、

果を併記する。

第 1 表

NO	供 試 薬 剤	供 試 物 数	瘻 着 発 生 率 (%)
1	AL-Na 8重量% 1 ml	30	3.3
2	， 6 1 ml	10	0
3	， 5 1 ml	10	0
4	， 4 1 ml	10	0
5	， 3 1 ml	10	0
6	， 2 1 ml	10	0
7	， 2 0.5 ml	10	10
8	， 1 1 ml	10	30
9	ステロイド 1 ml	34	12
10	(無処置对照)	—	89

ライアン(RYAN)法に準じて行なわれた。即ち供試動物を開腹後、盲腸表面を既存的に肝臓空気を用いて5分間乾燥させると、次いで大網静脈より盲腸自家血液2mlを採血し、これを腹腔内に注入する。その灌流液により所定濃度に調製したアルギン酸ナトリウム(AL-Na)の所定量を膀胱に腹腔内に注入し、腹膜筋を縫合して手術を完了する。一週間後再度開腹して腹腔内瘻着の発生状況を観察する。瘻着発生匹数をかぞえ、瘻着発生率(発生匹数/供試匹数×100)を求める。結果を下記第1表に示す。

また第1表にはコントロール(無処置对照群)として向らの薬剤も用いなかつた場合及び比較のため従来より最も優れた瘻着防止剤のひとつとして知られるステロイドの1ml液を用いた場合の結果を併記する。

上記第1表よりアルギン酸ナトリウム水溶液は、2~8重量%濃度(NO1~7)において瘻着な瘻着防止効果を奏し得ることが判る。また之等は何らの溶血も認められなかつたが、アルギン酸Na 1重量%水溶液では溶血が認められた。

また公知のステロイドは、優れた瘻着防止効果を示すが、これは腹膜炎やコレクス等の合併症を併発することが知られている。従つて上記各供試薬剤につき、別途PEリス(Ellis)法で下記試験を行なつた。即ち肺管、側盲部口側20cmの部位で腸間膜血管を結紮し、2.5cmの虚血腸管を生じさせた後、同時に大網をさきつけ、その後供試薬剤1mlを注入して、腹膜筋を縫合して1周間放置し、1週間後開腹して瘻着発生率及び腹膜炎の創傷治癒状況を観察した。

その結果上記表1～6及び9では、いずれも縫合発生率に変化はなかつたが、表9(比較)では複経皮及びイレクスの併発が試験されたのに對し、表1～6(本発明)では何らの併発も見られず、創傷治癒に文庫を発さないことが判つた。

また之等表1～6の使用は、2週間後の臨床検査でも全く状態を認めなかつた。

以下本発明薬剤の調製例を示げる。

調製例1

アルギン酸ナトリウム5タと0.62%食塩水に溶解して5%アルギン酸ナトリウム等張液を作成する。これを日本薬局方一般試験法、試験法に従い調製して、本発明の腹腔内瘻着防止剤を得る。

このものは、上記試験例1と同一試験により縫合発生率0% (供試動物10匹につき縫合を認め

ず)を示し、また何らの副作用及び創傷治癒抑制をも示さないことが確認された。

調製例2

アルギン酸ナトリウム3タをリングル液体1mlに加えて溶かし、これに注射用麻酔水を加え、全量を100mlとし、調製例1と同様にして試験して3%アルギン酸ナトリウム等張液を得る。

このものは、上記試験例1と同一試験の結果、瘻着を認めず、また何らの副作用等をも認めなかつた。

(以上)

代理人弁理士三枝英二

第1頁の続き

②発明者 飯島登

川崎市高津区音生2095聖マリア
ンナ医科大学内

③出願人 共成製薬株式会社

小樽市奥沢1丁目25番18号

BEST AVAILABLE COPY